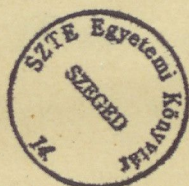


M. kir. Horthy Miklós Tudományegyetem Gyógyszertani - Gyógyszerismereti
Intézete.

Igazgató: Dr. Jancsó Miklós egyetemi ny. r. tanár.

A s p e n ó t s a p o n i n
f e l s z i v ó d á s t e l ő s e g i t ő h a t á s a .



Usapó Zoltán

Gyógyszerészdoktori értekezése.

Szeged, 1943.

B 5010



E - 236

Feladatomban az volt, hogy vizsgáljam a sponót levélből előállított saponinnak felszívódást elősegítő hatását. Ismeretes ugyanis, hogy egyes saponinoknak a haemolytikus, köptető, hánytató, nyálkahártyára és az emésztőszervekre gyakorolt ingerlő hatásán kívül, igen fontos tulajdonságuk, hogy az egyáltalán nem, vagy nehezen felszívódó anyagoknak is képesek a resorbtioját elősegíteni. Ez a hatás perorálisan, parenterálisan és izolált szerveken is érvényesül, sőt modelleken is képesek az osmosisos nyomást és a diffusio sebességét fokozni.

A saponinok elnevezés alatt olyan nitrogénmentes glycosidákat értünk, amelyek optikailag activak, tartós kolloid oldatot adnak és vizes oldatuk felrázva habzik.

A saponinok, mint glycosidák glycosét, fructosét, arabinosét, rhamnosét, galactosét, methylpentosét, mint szénhidrátokat, azonkívül glucuronsavat tartalmaznak a geninekhez kötve. Óvatos hydrolysis által egy, még cukor tartalmu "prosapogenin"-hez jutunk, mely további, erőteljesebb hydrolysis után leadja a kapcsolt cukrot és "végsapogenin"-né alakul. A glycosidaszerűen kapcsolt cukron kívül, esterszerűen kötött zsírsavat is tartal-

mazhat a genin.^{1.}

A kezdeti, vagy prosapogenin biológiai hatás szempontjából megegyezik a hydrolysálatlan glycosidával, a végsapogenin, vagy aglycon azonban a jellemző biológiai tulajdonsággal már nem rendelkezik. Ez a felszívódás szempontjából igen fontos körülmény, mert a saponin a szervezetben egy bizonyos idő múlva lebontódik aglyconná s így nem fejtheti ki felszívódást elősegítő hatását. Ezzel a kérdéssel L. K o f l e r és R. F i s c h e r ^{2.} foglalkoztak és megállapították azt, hogy a saponin perorális adása után 45 perccel később adott Kuraril sec. Byk-Guldenwerke / curare készítmény / még kifejtette a mozgató idegvégkészülékekre való bénító hatását, azonban 60 perces intervallummal a szer hatásalannak bizonyult.

A saponinok vegyi karakterüket tekintve két csoportra oszthatók: neutrális és savanyu kémhatásu saponinokra.

A neutrális saponinok az ismert négygyűrűs sterin-vázat - a cyclo-pentano-perhydro-phenanthren vázat - tartalmazzák, mint az epesavak és a szivreható glycosidák.^{3.} A neutrális sapo-

-
- 1./ H. Lettré és H. H. Inhoffen: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe 1936, 156 o.
 - 2./ L. Kofler és R. Fischer: Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1926 év 116. kötet 35. old.
 - 3./ H. Lettré és H. H. Inhoffen: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe 1936, 156.o.

ninok vízben és alkoholban jól, aetherben és chloroformban azonban nem oldódnak. Ebbe a csoportba tartoznak többek között a digitonin, gitin, helleborein, quillajasapotoxin, senegin, sarsa- és smilasaponin, saponalbin, herniariasaponin, spenótsaponin és a vadgesztenyében előforduló saponinok.^{1.}

A savanyu saponinok, illetve saponinsavak három, vagy öt gyűrűből álló polyterpenek csoportjába tartoznak. Alkalicarbonatos vízben jól oldódnak. Ebbe a csoportba tartoznak a quillajasav, strophanthinsav, primulasav és a neutrális spenótsaponin mellett előforduló spenótsav.^{2.}

R. K o b e r t^{3.} által 1891-ben megvizsgált 42 saponinnak általános képlete $C_nH_{2n-8}O_{10}$. Később még 8 saponint vizsgáltak meg, melyeknek brutto képlete $C_nH_{2n-16}O_{28}$ volt.

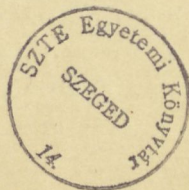
A saponinok felületactiv anyagok. Ez a fiziko-chemiai tulajdonság, amint azt a későbbiekben látni fogjuk, jelentékenyen befolyásolja a felszívódásra való hatásukat és a hatás mechanizmusára részben magyarázatul is szolgál.

A saponinok felszívódást elősegítő hatásával már többen foglalkoztak. Ez irányban F. R a n s o m^{4.} izolált békaszi-

1./ R. Kobert: Handbuch d. experim. Pharm. 1924, II. 1476. o.
2./ 3./ R. Kobert: Handbuch d. experim. Pharm. 1924, II. 1478. o.
és 1481 - 82. o.
4./ F. Ransom: Journ. Pharm. and experim. Therap. 1917, 10. 169.o.

ven végzett kísérleteket, pilocarpin és saponin adagolásával. L. K o f l e r és R. K a u r e k^{1.} azt találták, hogy a Saponinum pur. albiss. Merck, a Senegin Merck és a Gypsophila paniculata-ból előállított saponin békáknak, egereknek és nyulaknak perorálisan adva digitoxinnal és strophanthinnal, ezeknek a legkisebb halálos adagját, a saponin nélküli adag, több mint 90%-ával csökkentette. L. K o f l e r és R. F i s c h e r^{2.} a curarenak a béltraktusból való felszívódását vizsgálták Saponin Merck és Sapotoxin Merck egyidejű adagolása mellett. W. B e r g e r, E. T r o p p e r és F. R i s c h e r^{3.} együttesen vizsgálták a saponinnak a calcium felszívódását fokozó hatását. Kísérleteikben kimutatták, hogy a perorálisan adott calcium lacticum nem befolyásolta lényegesen a vér calciumtűkrét. Merck Saponin egyidejű adagolásával azonban sikerült a vérben a Ca concentratioját jelentékenyen emelni. L a s c h^{4.} ugyancsak a calcium felszívódását vizsgálta tengerimalac túlélő bél darabján. P. J. H a n z l i k és W. C. C u t t i n g^{5.} pedig peroráli-

-
- 1./ L. Kofler és R. Kaurek: Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1925, 109. kötet 362. o.
 - 2./ L. Kofler és R. Fischer: Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1926, 116. kötet 35. o.
 - 3./ W. Berger, E. Tropper, F. Rischer: Klin. Woch. 1926, 5. évf. 51. sz. 2391. o.
 - 4./ Lasch: Biochem. Zeitschr. 1926, 169. kötet 301. o.
 - 5./ P.J. Hanzlik és W.C. Cutting: Endocrinology 1941, 28. évf. 3.sz. 368. o.



san adott insulinnak nézte, saponin adagolása mellett, a vércukor süllyedésre és a hypoglykémias görcs kifejlődésére való hatását. M. R o b e r g^{1.} békákat olyan 14 - 17 mm. átmérőjű szűrőpapírkorongokra fektetett háttal, amelyek részint 0,2-0,5%-os strychninum nitricum oldattal, részint pedig saponin és strychninum nitricum oldattal voltak átítatva. Azoknál az állatoknál, melyeknél a strychnin saponinnal együtt szivódott fel a bőrön keresztül, lényegesen hamarabb kifejlődött a jellegzetes strychnin görcs. E. A. M o l d a v e s k a y a^{2.} házinyulak jejunumát 25 cm-es darabon lekötötte és abba az egyik állatnál physiologiás konyhasó oldatban oldott 0,05 g digitonint fecskendezett. A másik állatnak csupán physiologiás konyhasó oldatot fecskendezett. Ezután mindkét állatnak 10 ccm 50%-os glucose oldatot adott intravénásan. 1 1/2 óra múlva a két bélkacsban lévő folyadékot Hagedorn-Jensen eljárása szerint megtitrálta. Az eredmény az volt, hogy a saponinnal kezelt állatnál 23-61 mg cukrot talált a folyadékban, míg a kontroll állatnál csak nyomokban volt cukor.

A feladat kidolgozásánál célom kettős volt. Egyrészt egy nehezen felszívódó anyagon akartam vizsgálni a spenótsapo-

1./ M. Roberg: Naunyn-Schmiedeberg Arch. 1938, 188. 360-365.o.
2./ E. A. Moldaveskaya: Bull. Biol. et Méd. expér. URSS. 9, 93-95, 1940 év.

nin felszívódást elősegítő hatását, másrészt pedig egy tápláléknövényben előforduló saponin felszívódásra való hatásának, a táplálkozás szempontjából való jelentőségét akartam tisztázni. Ebből a célból a β -carotin felszívódásának spenótsaponinnal való befolyásolása alkalmasnak mutatkozott. Egyrészt, mert felszívódása bizonyos körülményekhez van kötve, másrészt, mert az állati szervezet A vitamin ellátása szempontjából - a táplálékokban való gyakori előfordulása miatt - fontos tényező. A carotin és a carotinoidek ugyanis a májban a carotinase ferment hatására hydrolysalódnak és A vitaminná alakulnak. A h m a d^{1.} kísérletei szerint, a carotin zsirtalan diétában praktice nem, zsír és zsíros olaj jelenlétében azonban quantitative felszívódik. Ez a táplálkozás szempontjából annyit jelentene, hogy a carotin csak zsírral, vagy zsíros olajjal elkészített ételeinkből szívódik fel. Mivel azonban carotin tartalmu táplálékainkat gyakran nyersen is fogyasztjuk, a szervezet szempontjából kívánatos, hogy e provitamin felszívódjon. Alábbi kísérletemben igyekeztem tisztázni, hogy a carotin, spenótsaponin egyidejű adagolásával, zsír és zsíros olaj kizárása mellett felszívódik-e s ezáltal, mint a szervezet egyik jelentős A vitamin forrása, szervesen kapcsolódik-e be a vitamin kérdésbe.

1./ Ahmad: Biochem. J. 1941. 25. 1195. old.

Tudjuk, hogy az A vitamin a zsirokban oldódó vitaminok közé tartozik. Főleg állati termékekben, így tejben és a tej zsirját tartalmazó termékekben, tojássárgájában, husokban, állati szervekben / máj, vese, tüdő és vér / azonkívül egyes folyami és tengeri halak husában és kipréselt olajában fordul elő. A növényevő állatok részben nem kész állapotban kapják az A vitamint, hanem táplálékukban lévő carotin és carotinoidok alakjában.

Carotint és carotinoidokat főleg növények tartalmazznak. A növények közül, mint táplálékok, a kelkáposzta, spenót, sóska, sárgarépa, paradicsom, saláta, azonkívül a kukorica, zöld- és fűszerpaprika, a gyümölcsök és délgyümölcsök, különösen a datolya tartalmazznak jelentékeny mennyiségű carotint és carotinoidokat.

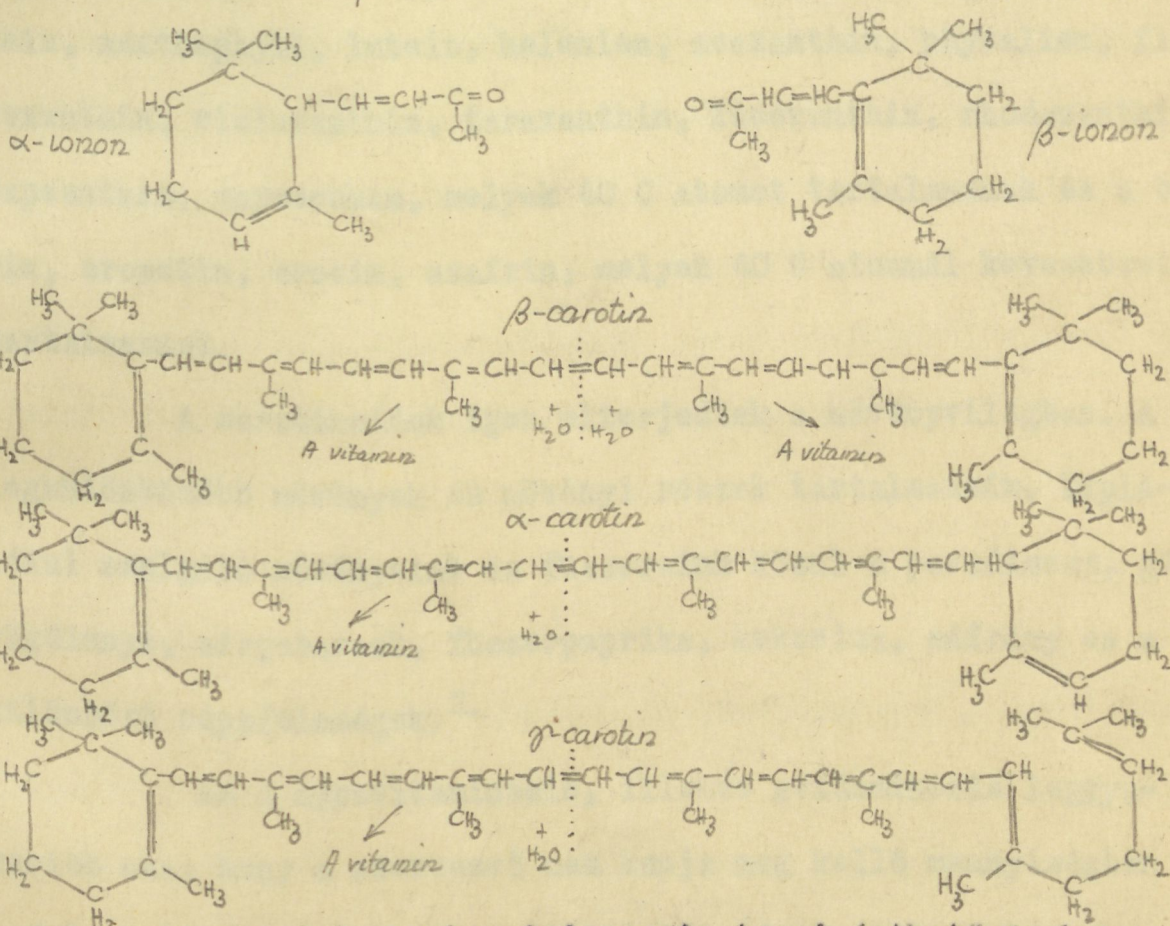
A carotin sötét vörösréz színű, rhombusz alakú, vagy csillagosan csoportosult kristályokból áll. Lipoid-oldószerekben és zsíros olajokban jól oldódik.^{1.} Ph.A. R a t s c h e w s k i j ^{2.} módszerei szerint azonban vizes, kolloid oldat is készíthető a carotinból. Hőálló, a főzést és konzerválást jól tűri, de az ultraibolya besugárzás rövid idő alatt tönkreteszi.

1./L. Zechmeister: Carotinoide 1934. 122. old.

2./ Ph. A. Ratschewskij: Z. Vitaminforsch. 1937. 6. 113-116. o.

Az elszappanosításnak ellenáll.

A carotin / általános képlete $C_{40}H_{56}$ / három isomerek, az α -, β -, és γ -carotinnak keveréke. Az α - és β -módosulat olyan isopren láncból áll, melynek két végén 1-1 ionon gyűrű van. A γ -módosulat pedig csak 1 ionon gyűrűt tartalmaz a lánc egyik végén, a másik végén pedig 1 isopropyliden gyököt. Az α -carotin 1 α - és 1 β -ionon gyűrűt, a β -carotin 2 β -ionon gyűrűt, a γ -carotin pedig 1 β -ionon gyűrűt tartalmaz.¹



A chemiai szerkezet ismerete teszi érthetővé, hogy

miért keletkezik a -módosulatból 2 molekula, az - és -módosulatból pedig csak 1-1 molekula A vitamin.

A carotinoidok,^{1.} amint nevük is mutatja, chemiai szerkezetük szempontjából közelállnak a carotinhoz. A lycopin kivételével azonban egy, vagy több oxygent is tartalmaznak alkoholos, vagy ketonszerű kötésben. Mivel belőlük közvetve, vagy közvetlenül A vitamin képződik, szintén provitaminoknak tekintendők. Ilyen carotinoidok a lycopin, továbbá a kryptoxanthin, rubixanthin, xanthophyll, lutein, helenien, zeaxanthin, physalien, flavoxanthin, violaxanthin, taraxanthin, fucoxanthin, rhodoxanthin, capsanthin, capsorubin, melyek 40 C atomot tartalmaznak és a bixin, crocetin, crocin, azafrin, melyek 40 C atomnál kevesebbet tartalmaznak.

A carotinoidok igen elterjedtek a növényvilágban. A legkülönbözőbb növények és növényi részek tartalmazzák. Táplálékul szolgáló növényeink és fűszereink közül a paradicsom, görögdinnye, sárgabarack, fűszerpaprika, kukorica, sáfrány és a különböző répaféleségek.^{2.}

Az A hypovitaminosis, illetve avitaminosis leggyakoribb oka, hogy a szervezet nem kapja meg kellő mennyiségben a felsorolt provitamin és A vitamin forrásokat. Ez a hiánybe-

1./ 2./ L. Zechmeister: Carotinoide 1934. év

tegség különösen háboruk alkalmával fejlődhet ki, a hiányos táplálkozás folytán.^{1.}

Az A vitamin, mint antiinfectios és antixerophthalmi- és vitamin egyike a legfontosabb vitaminoknak. Hiányára a hám a legkülönbözőbb helyeken elszarusodik, így a légutakban, emésztőtraktusban, nyálmirigyekben, hólyagban, vesemedencében és hüvelyben s így fertőzési kapuk nyílnak a különböző kórokozók számára. Hiánya okozza szemen a conjunctiva és cornea kiszáradását és elszarusodását, a xerophthalmia és keratomalacia kórképét. Mivel az A vitamin a látóbíbor alkatrésze, hiánya farkasvakságot / hemeralopiát / okoz. Nőstény patkányok hüvelyében kolpokeratosis és mindkét nemnél az E vitamin hiányához hasonló zavarokat idéz elő a sexuális élet területén. Ennek következtében a nőstényeknél megszűnik a fogamzás és az implantatio lehetősége, a hímek pedig az ondóvezeték degeneratioja miatt nem tudnak megtermékenyíteni. Egész korai tünet a növekedés megállása és a testsúlycsökkenés.

A-avitaminosis ritkán észlelhető emberen, sokkal gyakoribbak azonban a hypovitaminosis esetei, melyeket a gyulladásra és fertőzésre való hajlam jellemez.

Az ember napi A vitamin szükséglete kb. 2000-2500 I. E.

1./ E. Heinsius: Med. Welt. 1941. 14. sz.

Egy I. E. 0,6 kókuszolajban oldott β -carotin. A carotinból viszont 4000-5000 I.E., mert ebből a mennyiségből csak kb. 50% szívódik fel. Az A vitamin szükségletet és hatást biológiai egységekben is ki lehet fejezni.^{1.} 1 egység az az A vitamin mennyiség, amely fejlődésben lévő patkányok, A vitamin mentes diéta hatására megszünt súlygyarapodását, kb. két nap múlva újra megindítja és azt a kísérleti állatok kb. 60%-ánál legalább 3g-os szinten tartja.

Kísérleti methodikám kiindulási pontjául, azok a már előbb említett kísérleti tények szolgáltak, miszerint:

1./ A-vitamin mentes diétán tartott, növekedésüket és súlygyarapodásukat megszüntetett állatok, A vitamin, vagy provitaminja adagolására, ismét növekedni és gyarapodni kezdenek;^{2.}

2./ a β -carotin zsír hiányában praktice nem szívódik fel. Márpedig A vitamin, illetve provitaminjai nélkül az állati szervezet nem tudja magát sokáig fenntartani és az aránylag gyorsan kifejlődő avitaminosis következtében akkor is elpusztul, ha létfontosságú és járulékos táplálékait megkapja. Ha tehát gondoskodunk arról, hogy a kísérleti állatok^{megkapják} létfenntartásukhoz szükséges fehérjét, szénhydrátot, azonkívül sókat, vizet és A vita-

1./ Beznák A.: Orvosi élettan 1941. II.r. II.K. 455. o.

2./ Ch. Bomskov: Methodik der Vitaminforschung 1935. év
39-53. old.

min kivételével a többi vitamint, akkor egy bizonyos idő múlva konstatálni lehet az A vitamin hiány biztos tüneteit. Így a növekedési szünetet és sulygyarapodás megállását, a xerophthalmia jeleit és a kolpokeratosist. Ezek a jelenségek A vitamin, vagy provitaminjainak adagolásával megszüntethetők. Ez a tény alapja az A vitamin biológiai értékmeghatározásának is. Ez a "biológiai test" ^{1.} akár a sulycsökkenés megállításán, akár a xerophthalmiás jelenségek megszüntetésén is alapszik, mindkét esetben igen érzékeny módszer A vitamin tartalmu anyagok biológiai titrálására.

A biológiai test elvei szerint, A vitamin mentes diétán tartott, sulygyarapodásukban megállott patkányok, a felszívódott provitaminnak már γ -nyi mennyiségeire is érzékenyen reagálnak. A β -carotin, saponin hatására való felszívódásának tanulmányozására tehát ennek a módszernek elvei alkalmasnak mutatkoznak.

Kísérleteim kezdetén, egészséges szülőktől származó fehér patkányokat választottam ki. A rendelkezésemre álló, nőstény és him állatok közül 34 darab, kb. egyidős, 3-4 hetes, 30-45 g sulyu, 5 darab pedig 68-78 g sulyu állat volt. Az így kiválasztott állatokat 5 csoportra osztottam; 2 tizenkettes és 3 ötös csoportra. Az állatokat nem szerint további csoportokra osz-

1./ Ch. Bomskov: Methodik der Vitaminforschung 1935. 39-53. o.

tottam úgy, hogy egy tartályba maximum 2-3 azonos nemű állat került. A henger alakú üvegtartályokat vízszintes drótrácscsal kettéosztottam, a patkányokat a rácsra helyeztem és hőszigetelés céljából a tartályok aljára két ujnyi fűrészport hintettem. A rács használatát azért tartottam szükségesnek, hogy a koprophagiát megakadályozzam. Az A vitamin a bélsárral ürülve ki, a rács alkalmazása nélkül visszakerülhetett volna az állatok szervezetébe.

Az állatokat mindvégig állandó hőmérsékletű helyiségben tartottam és tartályaikat hetenként tisztítottam. Súlyukat a kísérlet kezdetétől, naponta mértem.

Az állatok csoportokra való osztásánál, minth már említettem, az első és második csoportba 12-12 patkány került. Az első csoportban lévő állatok voltak a β -carotinnal s egyben saponinnal kezelték. A második tizenkettes csoport csak β -carotint kapott. Ez a két csoport a kísérlet kezdetétől 23 napig természetes kevert táplálékot kapott. Ettől kezdve, vagyis nov. 6.-ától pedig mesterséges A vitamin mentes diétát. A harmadik csoportban lévő állatok mindvégig természetes, a negyedik csoportban lévők 23 napi természetes kevert táplálék után mindvégig mesterséges A vitamin mentes diétát kaptak. Az ötödik csoportban lévő állatok voltak a saponinos controllok. Ezek a természetes kevert táplálék mellett saponint is kaptak. /Lásd az

1. számú táblázatot. /

Csoport- szám.	1942. X.14. - XI.15.	XI.6. - XII.10.	XII.11. - XII.31.	1943. I.1. - I.16.	I.17. - I.30.
	23 nap	35 nap	21 nap	16 nap	14. nap
1.	Természetes kev. táplálék	18% Caseines A- mentes diéta	6% Caseines A- mentes diéta	4% Caseines A- mentes diéta	1% Caseines A- mentes diéta
2.	"	"	"	"	"
3.	Mindvégig természetes kevert táplálék				
4.	Természetes kev. táplálék	18% Caseines A- mentes diéta	6% Caseines A- mentes diéta	1943. I.6. ±	
5.	Mindvégig természetes kevert táplálék				

1. sz. táblázat.

Az állatoknak természetes kevert tápláléka örölt kukorica, zab, árpa, kenyér, kelkáposzta és karfiollevél, lóhus, tejpor és víz volt. Ezen a táplálékon tartva a patkányok hetenként átlag 6-7 g-os súlygyarapodást mutattak.

23 napi természetes kevert táplálékkal való etetés után fogtam be a β -carotin - saponinos, a β -carotin kontrollés a negatív kontroll csoportokat A vitamin mentes diétára. Az eddig ismert A vitamin mentes diéták közül az Osborne - Mendel - Coward -féle diétát¹ alkalmaztam, általam kissé módosítva, mindaddig, míg a háborús beszerzési nehézség-

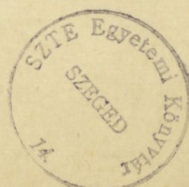
1./ Ch. Bomskov: Methodik der Vitaminforschung 1935. 36. old.

ségek nem kényszerítették a casein mennyiségének csökkentésére. Ezek szerint az állatok 72 napig a következő mesterséges táplálékot kapták:

casein.....	18%
keményítő.....	60%
dextrin.....	16%
sókeverék.....	4%
élesztő.....	2%

Ez az összeállítás az eredeti Osborne-Mendel-Coward -féle diétától abban különbözik, hogy a keményítő mennyiségének 16% -át dextrinnel helyettesítettem. Mivel az állatok szempontjából teljesen közömbös, hogy a szükséges szénhydrátot keményítő, vagy dextrin alakjában kapják, ez a helyettesítés a diéta lényegén nem változtatott. Sőt a dextrin hozzáadása által tésztaszerűbb, gyurhatóbb és alakíthatóbbá vált a massa. / Elkészítését lásd később. /

Kísérleti patkányoknál gondoskodni kell olyan mesterséges sókeverékről, amely az összes szükséges elemeket tartalmazza. A sókeverék két legfontosabb tényezője a NaCl és a CaCO_3 , melyekről nemcsak mesterséges diétánál kell gondoskodni, hanem természetes kevert táplálék esetén is. Mesterséges diétánál a leghasználatosabb az O s b o r n e - M e n d e l -féle sóke-



verék¹, melyet úgy készítettem el, hogy az alkatrészeket kb. két liter destillált vízben feloldottam és a pezsgés megszűnte után szárazra pároltam, majd dörzsmozsárban finoman porítottam. A sókeverék összetétele a következő volt:

calc. carbonat.....	134,8000 g
natr. carbonat.....	34,2000 g
phosphorsav.....	103,2000 g
kénsav.....	9,2000 g
citromsav.....	111,1000 g
ferri citrat.....	6,3400 g
kalium jodid.....	0,0200 g
natr. fluorid.....	0,2480 g
timsó.....	0,2450 g
magn. carbonat.....	24,2000 g
kal. carbonat.....	143,3000 g
sósav.....	53,4000 g
mangan sulfat.....	0,0790 g

A diétához szükséges élesztőt A vitamin mentesítés céljából 40°C-on megszáritottam és 10 órán keresztül Soxleth-készülékben aetherrel kivontam, majd ezt is finoman porítottam.²

Mivel a legfinomabb, chemiailag tiszta keményítőben és caseinben is van bizonyos mennyiségű A vitamin, illetve carotin,^{1.} ezért az A vitamin mentes diéta szempontjából igen fontos, hogy a mesterséges tápanyagokat ezektől mentesítsük. Különböző szerzők más és más módszert alkalmaznak és ajánlanak ebből a célból. Én a R u s s e l, S h e r r m a n - M u n s e l, illetve a S u r e által ajánlott módszert alkalmaztam.^{2.} Vagyis a már teljesen összekevert s így homogen diétát, egyszerre kb. egy kg.-ot, papírlapon vékony rétegben kiterítve, négyszer fél óráig, negyed óránként felkeverve, quarclámpával sugároztam be. Ezzel a módszerrel, amint azt a kísérlet folyamán tapasztaltam, sikerült teljesen elrontsolnom az A vitamint. Itt említem meg azt is, hogy a nyers saponint - hasonló okok miatt - szintén ezzel a lámpával sugároztam be.

Az A vitamin mentes diéta alkalmával gondoskodni kell arról, hogy az állatok C vitamin kivételével, - melyet szervezetük maga termel - B és D vitamint kapjanak. A B vitamint száritott élesztő formájában kapták, mely a táplálékukba volt keverve, míg a D vitamint - 2000 I.E.-et, állatonkpnt, 10 naponként - Vitaplex-D "Chinoin" formájában, perorálisan.

1./ 2./ Ch. Bomskov: Meth.der Vitaminforsch. 1935. 36. o.

Vizsgálataimhoz szükséges saponint a következőképen állítottam elő. Hat kiló friss spenótlevelet / *Spinacea oleacea* / 40°C-on szárítószekrényben teljesen megszárítottam. Az így megszárított levelek súlya 420 g volt. A finoman porított leveleket 50%-os forró aethylalkohollal, visszafolyó hűtőt alkalmazva, hatszor egymásután kivontam.^{1.} Az egyesített kivonó folyadékot ledestilláltam, a maradékot vízfürdön szárazra pároltam, exsiccatorban megszárítottam és finom porrá törtem. A kitermelés 84 g, vagyis a megszárított levelek súlyának 20%-a volt. Bár az így előállított nyers saponin gyantával, színyanyagokkal és különböző ásványi sókkal szennyezett, alkalmasabb a fekszivódást befolyásoló hatás vizsgálatára, mint a különböző eljárásokkal tovább tisztított saponin, ugyanis egyes sapononok biológiai hatása nem mindig arányos kémiai tisztaságukkal.^{2.} Mivel egy táplálék növényünk saponinjának felszivódásra való hatásáról volt szó kísérletemben, ezért szándékosan nem tisztítottam tovább, hanem mint nyers saponint alkalmaztam, hogy ilyen formában közelítőleg természetes kísérő anyagaival együtt vizsgálhassam. Az így előállított nyers saponinból öt napenként kutvizzel 1%-os oldatot készítettem s azt állandóan jégszekrényben tartottam.

1./ 2./ E. Mercks Jahresberichte 1922. 83. és 80. old.

A β -carotint, mivel vízben nem oldódik, thragacantha porral suspendáltam destillált vízben. Az így készített suspensio köbcentiméterenként 10 β -carotint tartalmazott. Ezt a concentratiót 19 nap múlva négyszeresére emeltem. Ezen a concentration a kísérlet végéig nem változtattam.

A kísérlet kezdetekor, az állatok beosztásánál, tekintettel voltam arra, hogy a csak β -carotinnal kezelt, vagyis kontroll állatok összsúlya valamivel nagyobb legyen a saponinnal is kezelt állatok összsúlyánál, továbbá, hogy a kontroll csoportba a rendelkezésemre álló állatok közül lehetőleg többségbe a nőstény egyedek kerüljenek. A nőstény állatok szervezete ugyanis több A vitamint tartalmaz, mint a hímeké s ezáltal nehezebben mentesíthető attól. A kontroll csoport tehát, mind összsúly, mind A vitamin tartalék szempontjából szigorubb előfeltételekkel rendelkezett, mint a kezelt állatok csoportja.

A kísérleti állatok a kísérlet kezdetétől, mint már említettem, 23 napig természetes kevert táplálékot kaptak. Ez alatt az idő alatt hetenként átlag 5-6 g-ot gyarapodtak. Vagyis növekedésük normális volt. XI.6.-ától kezdve kapták az A vitamin mentes diétát, melyet a már előre egyenletesen összekevert alkatrészekből naponta frissen készítettem el, úgy, hogy vízzel tésztaszerű masszává gyurtam, kis pogácsákká alakítottam és szárítószekrényben megszáritottam. E diéta mellett az állatok korlátlan

mennyiségben kutvizet is kaptak. Tekintettel arra, hogy a diétával egyrészt minden életfontosságú és járulékos tápanyag szükségletet megkaptak, másrészt pedig, mert szervezetükben még volt A vitamin, 19 napig további átlagos 4 - 4,5 g-os normális súlygyarapodást mutattak. Ettől kezdve az A vitamin mentes diéta eredményeként átlagsúlyuk fokozatosan csökkent; 21 nap alatt 8 g-mal. Mivel a kísérleti állatok, fejlődésben lévő fiatal állatok voltak, ezért szervezetük A vitamin készletét a hat hetes A vitamin mentes diéta adásának ideje alatt ugyiszólván teljesen felémésztették. Ezt mutatják a súlycsökkenésen kívül az egyidejűleg kifejlődött egyéb kóros elváltozások is. Ezek abban nyilvánultak, hogy az állatok szempillája hullani kezdett, szemhéjuk duzzadt lett és fényiszony fejlődött ki. Mindezen jelenségeket már a diéta negyedik - ötödik hetében konstatálhattam. A hatodik héttől kezdve, egyik - másik állatnak - mindkét csoportban - corneája megzavarosodott és a sclerosis jeleit mutatta. Továbbá a hetedik héten véres-serosus secretum kiválasztása miatt, szemük bera-gadt. Végül az egész bulbust fekélyek lepték el.

A szemjelenségekkel párhuzamosan az állatok külsőleg is rossz állapotba kerültek. Szőrük borzas és csapzott lett, mozgáskedvük csökkent és a him állatoknál pryapismus fejlődött ki.

Ezek alapján elérkezettnek láttam az időt arra, hogy XII.16.-án - a diéta negyvenedik napján - megkezdjem a kezelt

állatoknál a spenótsaponin és β -carotin, a kontroll állatoknál pedig a β -carotin adagolását. Az állatokat naponta mértem, ettettem és sondáztam. A kezelt állatok az 1%-os saponin oldatból 1ccm-t, az 1:10,000 higitásu β -carotin oldatból szintén 1 ccm-t, vagyis 0,01 g saponint és 10 γ β -carotint kaptak. A kezelt állatok csak 10 γ β -carotint kaptak.

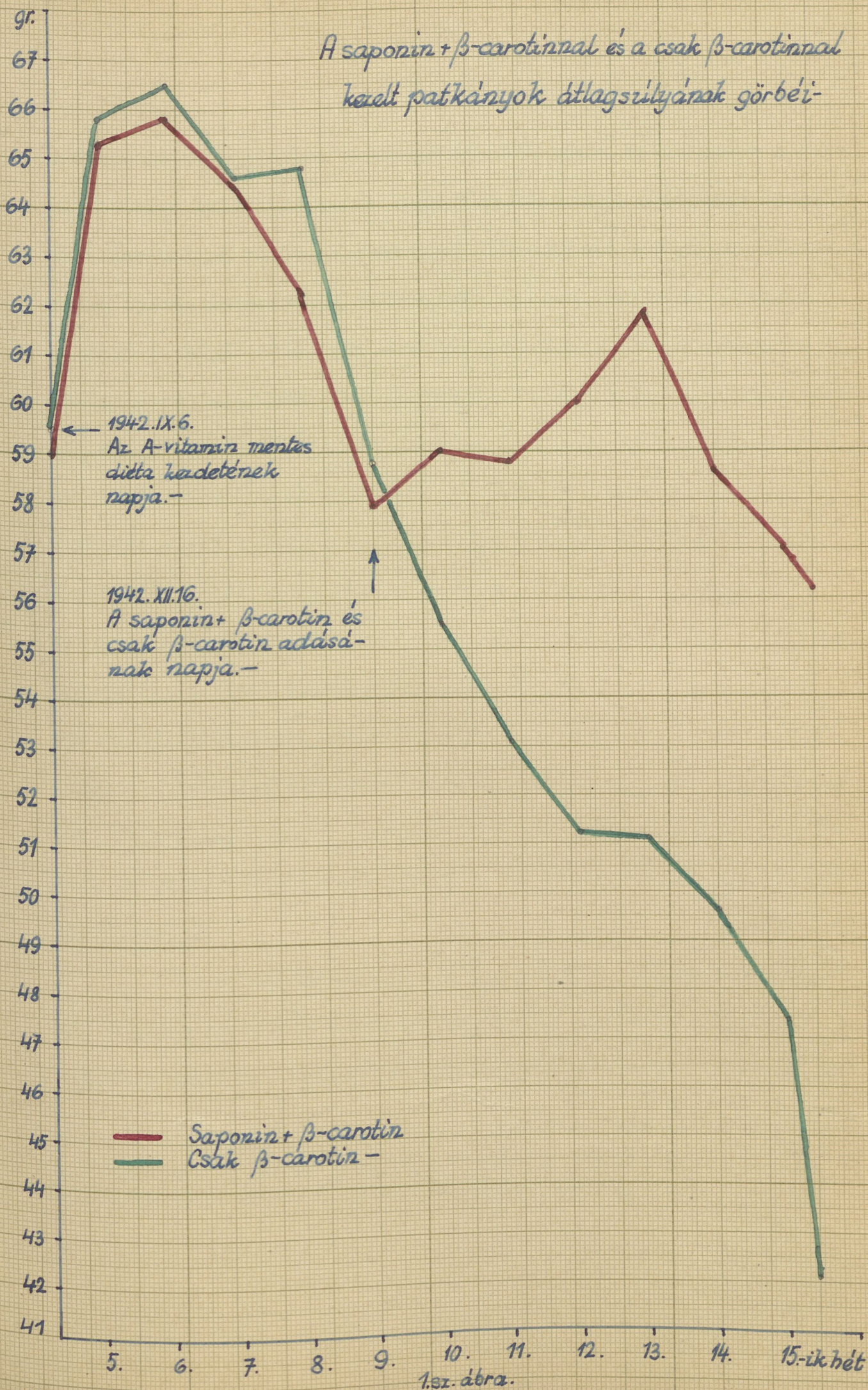
Erre a beavatkozásra a kezelt állatok azonnali súlygyarapodással reagáltak és 4 hét alatt átlagsúlyuk 3,9 g-mal növekedett. Ezzel szemben a kontroll állatok súlya tovább csökkent, 4 hét alatt átlag 7,7 g-mal. A kísérlet vége felé azonban a még hátralévő 10 nap alatt, a kezelt állatok átlagsúlya 5,4 g-mal, a kontroll állatoké pedig 9,0 g-mal csökkent. Bár mindkét csoport átlagsúlya csökkent, a saponin - β -carotinos csoporté aránylag sokkal kisebb mértékben, mint a β -carotinos kontroll csoporté. Lásd az 1. sz. ábrát és a 2. sz. táblázatot.

Csoport.	Kérdési súly	1. hét	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	3 nap	
Saponin + β -carotin- 1. nál ke- zelt.	gr.	33,3	36,7	47,5	52,4	59,0	65,3	65,8	64,4	62,2	57,9	59,0	58,8	60,0	61,8	58,6	57,0	56,4
Csak β -carotin- 2. nál ke- zelt	gr.	34,2	40,4	47,2	52,9	59,5	65,8	66,5	64,6	64,8	55,5	53,1	51,2	51,1	49,6	47,4	42,1	

2. sz. táblázat.

Az a körülmény, hogy a kontroll állatok rohamos súly-

A saponin + β -carotinnal és a csak β -carotinnal kezelt patkányok átlagsúlyának görbéi-



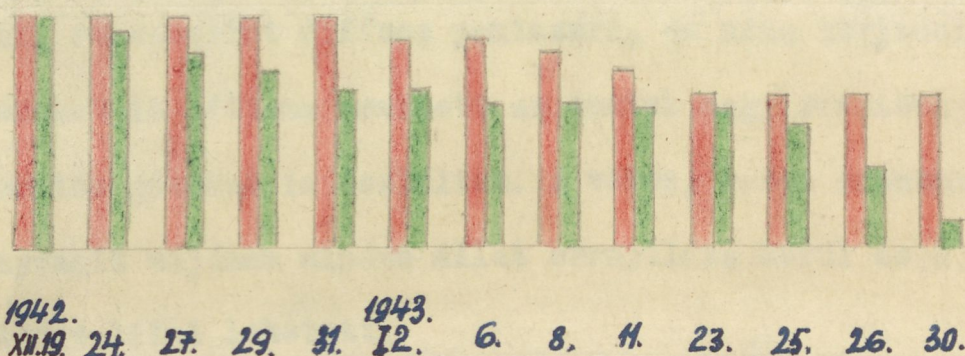
csökkenésével egyidőben a kezelt állatok súlya is csökkent a kísérlet vége felé, azt azzal magyarázhatom, hogy a háborus beszerzési nehézségek miatt, a kezdetben 18% caseint tartalmazó diétában a casein mennyiségét csökkenteni voltam kénytelen. Először 6, majd 4, végül pedig már csak 1% casein tartalmu táplálékot tudtam nekik nyújtani. Bár ismerünk az irodalomban olyan diétákat is, melyek caseint nem tartalmaznak, ehelyett azonban 10, illetve 18% hus van bennük keményítő mellett.^{1.2.} Hust azonban zsír tartalma miatt - mely a carotin felszívódását kísérletemben befolyásolta volna - nem alkalmazhattam. A saponin - β -carotinos állatok súlycsökkenését továbbá azzal is magyarázhatom, hogy patkányoknál, a nyers saponin perorális adagolása nem közömbös a gyomor-bél traktusra. Ezt a körülményt a csak saponinos kontroll csoport állatainak testsúlyváltozása is igazolja. Az a tény azonban, hogy a saponin - β -carotinnal kezelt állatok súlya is csökkent az utolsó 10 napon, a kísérlet végeredményét lényegében nem befolyásolja.

Az A vitamin mentes diéta hatására a súlycsökkenéssel egyidejűleg kifejlődő káros elváltozások, a kezelés napjától kezdve a saponin - β -carotinos csoportnál eredményes javulást mu-

1./ Sherman: J. amer. chem. Soc. 1925, 47. 1646. o.

2./ Pittenger: Amer. J. Pharmacy 1928, 100. 63. o.

tattak, míg a controll állatoknál egyre súlyosabbakká váltak, ugyannyira, hogy a diéta hetedikhetétől kezdve az állatok pusztulni kezdtek. Mivel az alábbi 3. sz. táblázat ettől az időtől kezdve, időben és számszerint fejezi ki az erre vonatkozó adatokat, ezért csupán azt kívánom kiemelni, hogy míg a 12 kezelt állat közül a kísérlet utolsó napján még 8 állat volt életben, addig a controllok közül már csak 1.



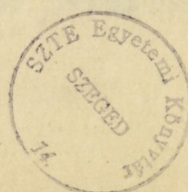
3. sz. táblázat.

A kísérlet folyamán elpusztult állatokat felboncoltam és a következőket állapíthattam meg. A controll csoportba tartozó állatok zsírszövege testszerte teljesen eltűnt, a harántcsikolt izomzat igen nagy mértékben sorvadt. A hasüreg szervei: máj, lép, vesék, megfelelő súlyu, illetve koru állatok szerveinél jóval kisebbek voltak, tömöttebb állományuak és a sorvadt szervekre jellemzően, sötétebb színük volt. A bélfal megvékonyo-

dott, a béltartalom rendszerint véresen tingált volt, néha nagy mennyiségű vért találtam a bél lumenében. Súlyos bevérzés esetén a végbélnyílás körül az elkenődött véres széklet maradványait lehetett észlelni. A mesenterium és a cseplesz zsírszövege szintén teljesen eltűnt. Feltűnő volt az állatok exitusa után a hasüregben igen korán kifejlődő rothadás, mely a bélfal nagy foku lesiojának lehet következménye. A mellkasi szervek közül a szív, a normálisnál jóval kisebb volt, különösen a kamrák izomzata csökkent meg erősen. A tüdők általában mindig vérbőek voltak, rendszerint diffuse pontszerű, de néha terjedelmes bevérzéseket is láttam; emellett az esetek nagy részében broncho pneumoniás góccokat is észleltem. A véres, habos bronchus váladék nyomait majdnem minden állat orrnyílása körül és a pofáján szétkenve látni lehetett.

A kezelt csoportból elpusztult 4 állatnál az emésztőtraktus nyálkahártyája is feltűnő vérbőséget mutatott és a lumenben talált véres nyálkás bennéssel együtt arra utalt, hogy a nyers spenótsaponin huzamos perorális kezelés esetén, az A vitamin mentes diéta miatt egyébként is arrodt nyálkahártyán, hurutos elváltozást okoz.

Ezt a feltevést a saponinos kontroll csoport állatainak viselkedése is igazolta. Ez a kontroll csoport a kísérlet kezdetétől mindvégig, a természetes kevert táplálékon kívül, na-



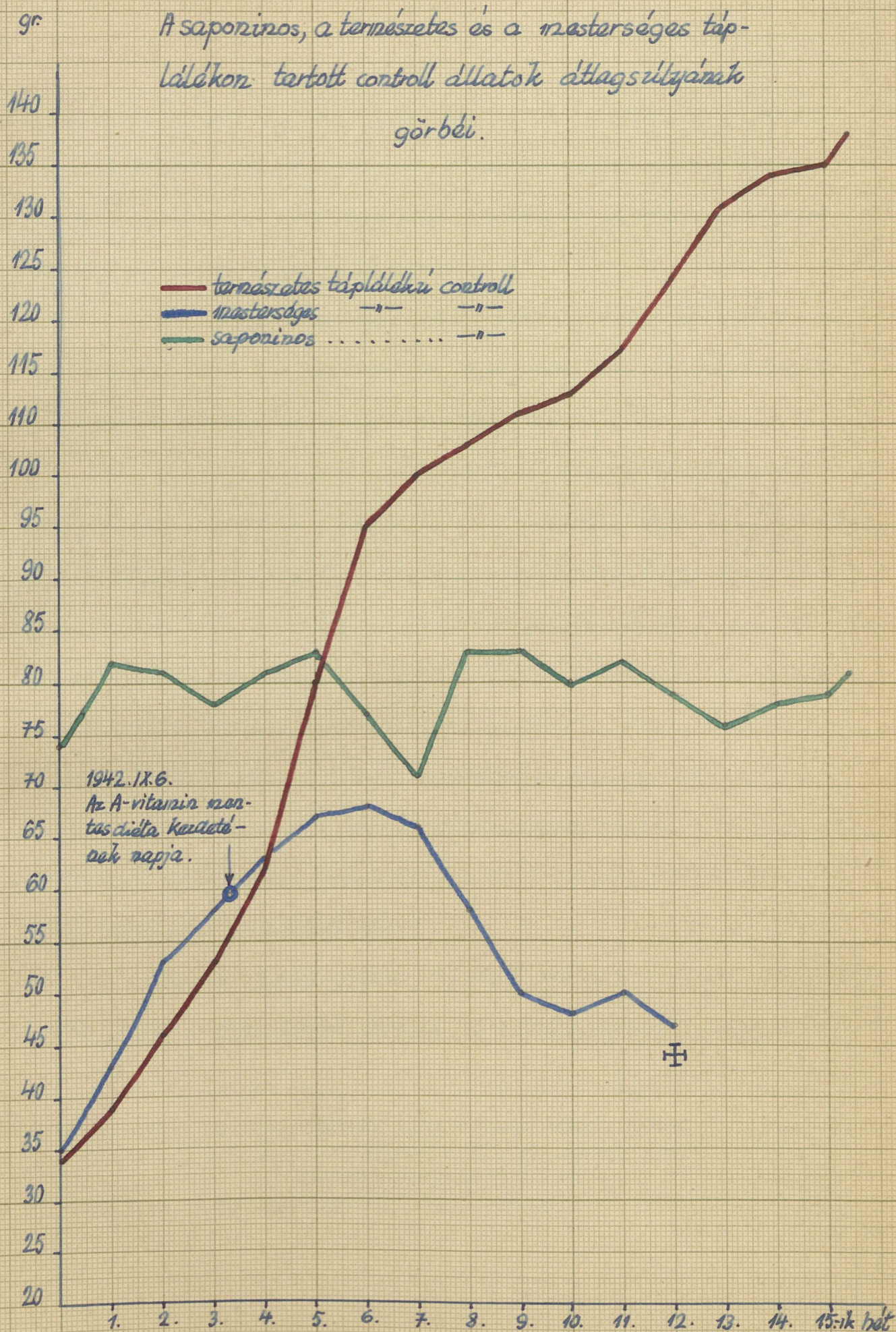
ponta leem folyadékban, 0,01 g nyers saponint kapott perorálisan. Az állatok a közel 15 hetes kísérlet alatt, kisebb-nagyobb ingadozásokkal, megmaradtak eredeti súlyuknál, míg a csak természetes kevert táplálékon tartott kontroll csoport állatainak átlagsúlya, heti 6-7 g-mal növekedett.

A negatív kontroll csoport állatai - melyeket a diéta A vitamin mentességének ellenőrzésére állítottam be - a diéta első 3 hetében mutatott növekedés után, fokozatosan fogyni kezdtek. Az 5. héttől kezdve xerophthalmiasak voltak és sokkal visszamaradottabbak és fejletlenebbek, mint a velük egykoru, természetes kevert táplálékon tartott controlok. Majd annyira legyengültek, hogy a 9. hét végére mind az öt állat elpusztult. / Lásd a 2. sz. ábrát és a 4. sz. táblázatot. /

Csoport.	1. x. 14. hét	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	3 nap	
3. Jénészetes kevert táplálékú	34,0	39,0	46,0	53,0	62,0	80,0	95,0	100,0	107,0	111,0	113,0	117,0	124,0	131,0	134,0	135,0	138,0
4. -Controll	35,0	43,0	53,0	58,0	63,0	67,0	68,0	66,0	58,0	50,0	48,0	50,0	47,0				
5. Saponinos controll.	74,0	82,0	81,0	78,0	81,0	83,0	77,0	71,0	83,0	83,0	80,0	82,0	79,0	76,0	78,0	79,0	81,0

4. sz. táblázat.

Kísérletemből, az előadottak alapján, azt a következtést vonhatom le, hogy a sponét levelből előállított nyers saponin, a zsír mentes diétában fel nem szívódó β -carotint, valami-



2. sz. ábra.

lyen módon felszívódásra készítette. Bár a felszívódás elősegítésének mechanizmusát egyelőre nem vizsgáltam, azonban a saponinok általános tulajdonságainak ismeretéből kiindulva,erre vonatkozólag három elgondolásom van.

1./ A sponótsaponin, mint egyes sterinszármazékok, pl. az epesavak sói, fel nem szívódó anyagokkal vegyületeket képezve, azokat felszívódásra alkalmasakká teszi. 1.2.

2./ A saponinok cholesterinnel vegyületeket képesek alkotni, mint saponin - cholesteridek. Haemolytikus tulajdonságukat is azzal magyarázhatjuk, hogy a vörösvértestek falának cholesterinjével ilyenformán vegyülve és ezáltal a sejthártya permeabilitási viszonyait megváltoztatva, a haemoglobin kijutását lehetővé teszik. Ezen példából kiindulva tehát, megvan a lehetőség arra, hogy a felszívó felületen hasonló mechanizmus által változtatja meg a sejtek áteresztőképességét s az így megváltozott sejtfalakon olyan molekulák is felszívódhatnak, amelyek eddig nem juthattak át. 3.

3./ A sponótsaponin is, mint sok más saponin, felület-activ anyag s mint ilyen, megvan az a tulajdonsága, hogy más a-

1./ Arloing-Langeron: Compt. rend. Soc. Biol. 1924, 91. 943. o.

2./ Lettré-Inhoffen: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte
Naturstoffe 1936, 147. o.

3./ Lipták: Gyógyszerismeret 1940, 98. o.

anyagok molekulái közé behatolva, azoknak dispersitását jelenté-
kenyen fokozza. Azonos a hatása tehát K u t h y ^{1.} által is is-
mertetett hydrotropikus anyagok hatásával, melyek durva és labi-
lis emulsiókhoz, illetve suspensiókhoz hozzáadva, azoknak dis-
persitását és stabilitását nagymértékben fokozni képesek. Az i-
lyen módon finoman dispergált anyagoknak a felszívódása lehető-
vé válik, vagy jelentékenyen fokozódik.

Ennek a három eshetőségnek kombinációjára, a sponótsa-
ponin chemiai és fiziko - chemiai tulajdonságai miatt megvan a
lehetőség.

Azáltal, hogy a sponótsaponinnak a β -carotin felszívó-
dására kifejtett hatását vizsgáltam, a kérdés nemcsak a pharma-
kologia, hanem a táplálkozás hygiene szempontjából is jelentő-
séggel bír. A pharmacologia szempontjából azért jelentős, mert
egy zsír nélkül practice fel nem szívódó anyagról, a táplálkozás
szempontjából pedig azért, mert egyik létfontosságú vitamin, az
A vitamin provitaminjáról volt szó. A saponin felszívódást elő-
segítő hatása tehát szervesen kapcsolódik be a vitamin kérdésbe
ott, ahol növényi táplálékaink nyersen
való fogyasztásáról s egyben sapo-

1./ Kuthy: Biochem. Zeitschr. 1931, 237. kötet 4 - 6. füzet
380-405. old.

nin és carotin ugyanabban a növényben való együttes jelenlétéről van szó. A növényevő emlősök kész A vitamint csupán az anyatejjel kapnak, a szárnyasok pedig a tojásban lévő A vitaminnal születnek. Életük folyamán tehát, azt lehet mondani, kizárólag csak provitaminhoz jutnak s mégis értékesíteni tudják azt, holott annak felszívódásához szükséges zsír, táplálékukból majdnem teljesen hiányzik. A mindenevő állatok és az ember is igen sok vitamint tartalmazó növényi táplálékot fogyaszt nyersen. Sőt vannak olyanok, akik egész életükben nyers növényi táplálékon élnek s az A vitamin háztartásukban még sincs semmi zavar. Ezeket a tapasztalati tényeket csak akkor lehet megmagyarázni, ha egyéb factorok mellett, a jelenlévő saponin, felszívódást elősegítő hatását is figyelembe vesszük.

Összefoglalás:

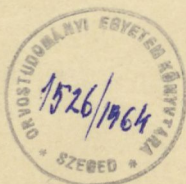
1./ A - vitamin mentes diéta hatására súlycsökkenést mutató patkányok, csak β -carotinnal való kezelésre további, rohamos súlycsökkenést és szemükön egyre súlyosabbá váló, kóros elváltozásokat mutattak.

2./ Ezzel szemben a saponin - β -carotinnal kezelt patkányok súly a kezelés napjától kezdve emelkedett, majd - a kísérlet utolsó tíz napján - csökkent. A kóros szemjelenségek pedig javulást és gyógyulást mutattak.

3./ A csak β -carotinnal kezelt patkányok közül a kísérlet végéig tizenegy állat pusztult el;

4./ ezzel szemben a saponin - β -carotinnal kezelt patkányok közül csak négy állat.

5./ Tehát A vitamin mentes diétán tartott patkányoknál, a spenót leveléből általam előállított nyers saponin, zsír és zsíros olaj nélkül is lehetővé tette, az egyébként fel nem szívódó β -carotin resorbtioját.



Ezen a helyen is őszinte köszönetet mondok az Intézet vezetőjének, dr. Jancsó Miklós egyetemi ny. r. tanár urnak, aki lehetővé tette munkám elvégzését és értékes tanácsaival és vezetésével mindvégig segítségemre volt.

Hálás köszönetemet fejezem ki dr. Dirner Zoltán egyetemi magántanár, adjunktus urnak és dr. Bordás Sándor tanársegéd urnak, akik laboratoriumi munkáimban messzemenően támogattak.